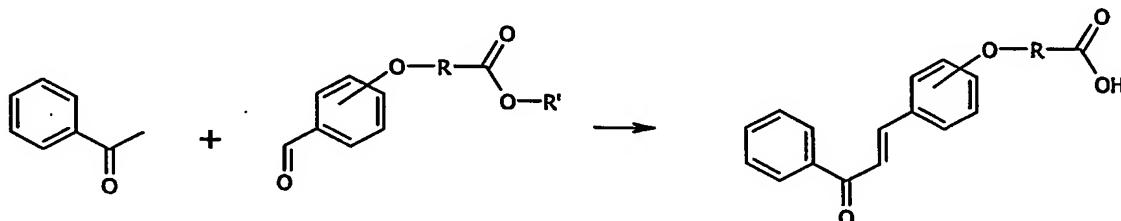


## PREPARATION DE DERIVES DE 1,3-DIPHENYLPROP-2-EN-1-ONE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués sur un des deux groupes phényle, par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio.

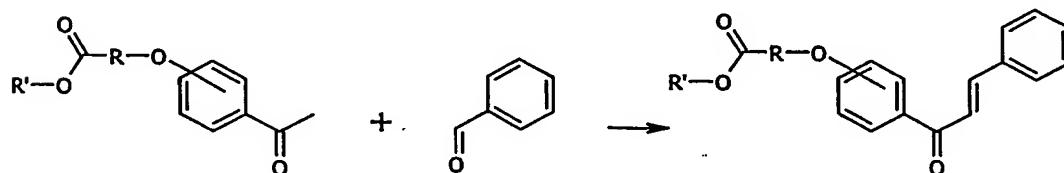
Les 1,3-diphénylprop-1-ones sont préparées de façon générale par réaction de condensation d'un aldéhyde avec une cétone selon la réaction de Claisen Schmidt ( March J, 1992 « Advanced Organic Chemistry », Fourth Edition, 940, Wiley Interscience).

De manière classique, les 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy sont obtenues selon cette méthode à partir des matières premières (aldéhyde et cétone) choisies de façon à ce qu'elles soient substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou par l'ester correspondant. Cette succession d'étapes peut être résumée par l'un des schémas réactionnels suivants :



R = Alkyle

R' = H, Alkyle



R = Alkyle

R' = H, Alkyle

Cependant, le caractère acide du composé obtenu et la présence fréquente dans le milieu réactionnel de produits secondaires et de matières premières n'ayant pas réagi rendent la purification par recristallisation ou par

chromatographie sur gel de silice délicate et occasionnent une diminution significative du rendement.

Ainsi, l'utilisation de cette stratégie de synthèse pour la préparation des composés cités en tant qu'exemple 1 et exemple 3 dans la présente demande n'a pas permis d'atteindre des rendements totaux supérieurs à 10%.

Les inventeurs ont maintenant conçu un procédé simple à mettre en œuvre permettant d'obtenir les 1,3-diphénylpro-2-én-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio, avec des rendements élevés. Le procédé se distingue de la synthèse précédemment décrite en ce que la fonction carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio est introduite sous la forme de l'ester tertiobutylique ou isopropylique par réaction avec un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-én-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol. Ce dernier est généralement obtenu par la réaction de Claisen Schmidt.

15

L'un des moyens du procédé selon l'invention réside dans l'utilisation du groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique par exemple de type tertiobutyle ou isopropyle. Les inventeurs ont mis en évidence que ce groupement peut être introduit et clivé dans des conditions compatibles avec la structure chimique des diphényl-1,3-prop-2-én-1-ones. Ils ont tiré parti de ces avantages pour la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse qui fait l'objet de l'invention.

25

Les 1,3-diphénylprop-2-én-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio ainsi obtenues présentent un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique ou cosmétique. En effet, ces composés présentent à la fois des propriétés d'activateurs PPAR, d'antioxydants et d'antiinflammatoires et, à ces titres, ils présentent un haut potentiel thérapeutique ou prophylactique et en particulier sont utilisables pour traiter ou prévenir des pathologies vasculaires cérébrales, les maladies cardiovasculaires, le syndrome X, la resténose, le diabète, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, les cancers ou néoplasmes (tumeurs bénignes ou malignes), les maladies neurodégénératives, dermatologiques et les désordres liés au stress

oxydatif, pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement en général et par exemple le vieillissement cutané, notamment dans le domaine cosmétique (l'apparition de rides, etc.).

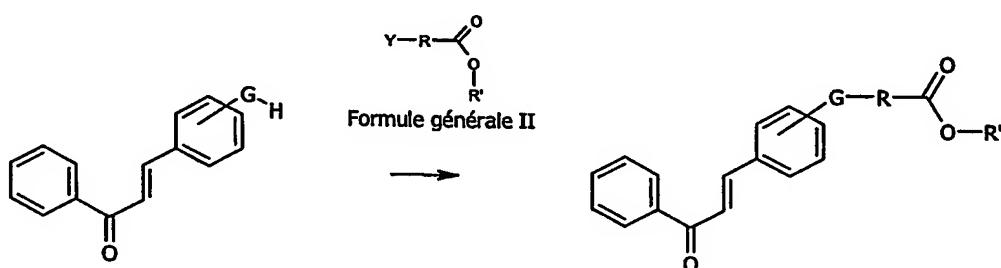
5 La présente invention a donc pour but de proposer un procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués sur un des deux groupes phényle par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio simple à mettre en œuvre et permettant d'obtenir des rendements élevés.

10 Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui a notamment pour objet un procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio, comprenant une étape, appelée ci-dessous (i), de mise en contact d'au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué sur un des groupes phényl par un groupement hydroxyle ou thiol avec au moins un composé halogéné de formule générale (II) présentée ci dessous, dans laquelle Y représente un atome d'halogène, R est une chaîne alkyle de C1-C24 (comportant de 1 à 24 atomes de carbone) et R' est un groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique.

15

20

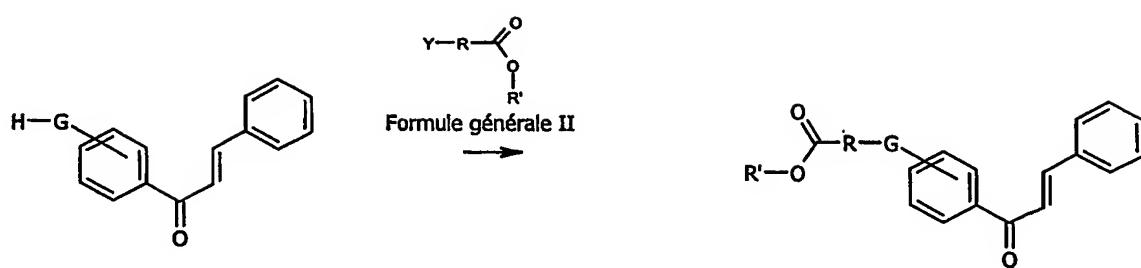
Cette étape peut être résumée par l'un des schémas réactionnels suivants :



G = O ou S,

25 R = chaîne alkyle et R' = groupement protecteur acido sensible

Etape (i) : première illustration



$G = O$  ou  $S$ ,

$R$  = chaîne alkyle et  $R'$  = groupement protecteur acido sensible

5

Etape (i) : seconde illustration

10

Cette étape est avantageusement réalisée à une température comprise entre 25 et 120°C et plus préférentiellement entre 80 et 120°C, de préférence à pression atmosphérique, en présence d'un catalyseur, tel que le carbonate de potassium ou de césium.

15

De manière préférentielle, cette étape est reproduite en ajoutant plusieurs fois du composé halogéné de formule générale (II) et éventuellement du catalyseur, tel que le carbonate de potassium ou de césium, avantageusement jusqu'à disparition du dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué sur un des groupes phényle par un groupement hydroxyle ou thiol.

20

La chaîne alkyle  $R$  du composé halogéné de formule générale (II) désigne une chaîne hydrocarbonée saturée ou non, linéaire ou cyclique ayant de 1 à 24, préférentiellement de 1 à 10 chaînons carbonés et tout particulièrement un atome de carbone. Cette chaîne peut être substituée par un ou plusieurs radicaux hydrocarbonés, saturés, linéaires ou cycliques ayant de 1 à 12 atomes de carbones, avantageusement de 1 à 6 tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle et tout particulièrement méthyle.

25

De préférence, le groupement protecteur de l'acide carboxylique est choisi parmi les groupements acido-sensibles de type alkyle de C1 à C5 (comprenant de 1 à 5 atomes de carbone) substitués au niveau de l'atome de carbone lié à la fonction carboxylique par un ou deux groupements alkyles linéaires ou ramifiés

comportant de 1 à 4 atomes de carbone. Le groupement protecteur est plus préférentiellement choisi parmi les groupements tertiobutyle et isopropyle.

Dans la présente description, les termes « groupements tertiobutyle et isopropyle » sont utilisés, mais ils doivent être compris comme pouvant être généralisés à tout autre groupement protecteur de l'acide carboxylique tel que défini ci-dessus.

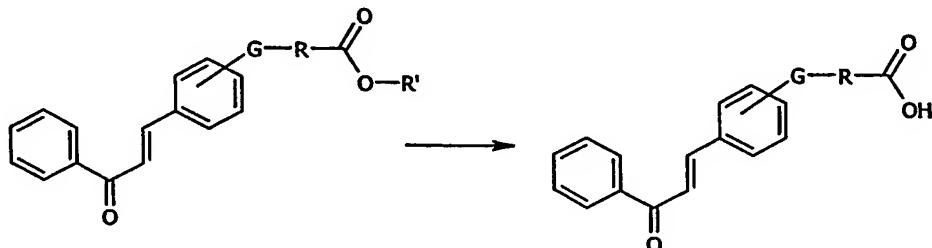
Avantageusement, le dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol utilisé dans le cadre de l'étape (i) précédemment décrite est obtenu par une réaction de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique d'un composé de type acétophénone avec un dérivé thio- ou hydroxy-benzaldéhyde, ou d'un dérivé de thio- ou hydroxy-acétophénone avec un dérivé de type benzaldéhyde.

15

Le procédé selon l'invention comprend, ultérieurement à l'étape (i) telle que décrite ci-dessus, une étape appelée (ii) de préparation du dérivé de carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one par réaction d'acidolyse de l'ester obtenu à l'étape (i).

20

Cette étape (ii) peut être résumée selon l'un des schémas réactionnels suivants :

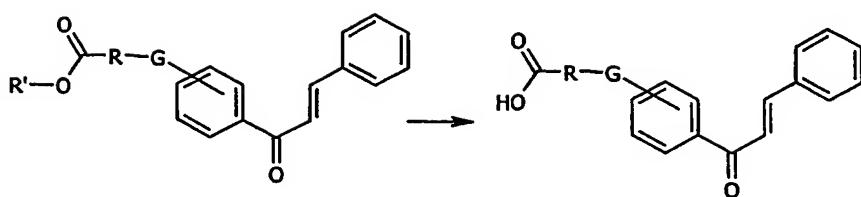


G = O ou S,

R = chaîne alkyle et R' = groupement protecteur

Etape (ii) : première illustration

25



$\text{G} = \text{O ou S}$

$\text{R} = \text{chaîne alkyle et R}' = \text{groupement protecteur}$

Etape (ii) : seconde illustration

5

Avantageusement, cette étape d'acidolyse est réalisée en mettant en contact un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement alkyloxycarbonylalkyloxy ou alkyloxycarbonylalkylthio avec de l'acide trifluoroacétique. Généralement, la quantité d'acide trifluoroacétique est de 1 à 20 équivalents, et préférentiellement de 8 à 12 équivalents. Cette étape est avantageusement réalisée à une température de 0 à 100°C et plus préférentiellement de 18 à 25°C, et préférentiellement à pression atmosphérique.

10

La présente invention décrit donc plus spécifiquement la préparation de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées par un groupement carboxyalkyloxy ou un groupement carboxyalkylthio. L'intérêt de cette méthode réside dans la combinaison de deux étapes de synthèse : synthèse d'esters tertiobutyliques ou isopropyliques (ou tout autre groupement protecteur) à partir de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones substituées sur l'un des groupes phényl par un groupement hydroxy ou thiol suivie de la réaction d'acydolyse des esters intermédiairement préparés.

15

Le groupement tertiobutyloxycarbonylalkyle ou isopropoxycarbonylalkyle est introduit facilement, avec un rendement élevé par réaction d'alkylation d'un précurseur chimique (hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one ou son équivalent soufré) avec un dérivé halogéné. L'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle intermédiaire obtenu peut être purifié facilement, notamment par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

20

L'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle est clivé en l'acide correspondant par action d'acide trifluoroacétique. Cette méthode, adaptée au clivage du groupement tertiobutyle ou isopropyle permet d'obtenir la transformation totale de l'ester en

30

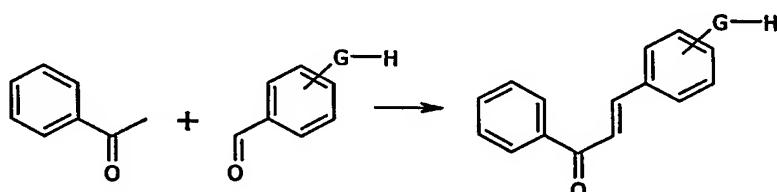
l'acide correspondant. Les inventeurs ont découvert que cette méthode est compatible avec la structure chimique des 1,3-diphénylprop-2-én-1-ones. Par conséquent, elle ne provoque pas l'apparition de produits de dégradation et permet d'obtenir les acides avec des rendements plus élevés que ceux observés  
5 classiquement.

Les trois étapes pouvant être mises en œuvre dans le cadre de la présente invention peuvent être résumées de la manière suivante.

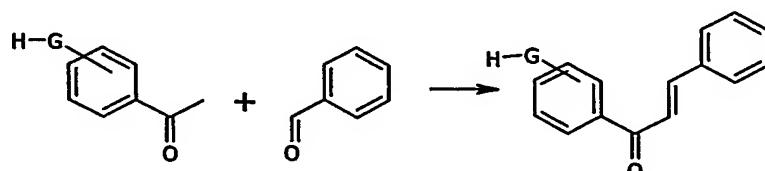
#### 10 Première étape : synthèse du précurseur chimique :

Le précurseur chimique de type hydroxy 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one ou son analogue soufré peut être préparé par la réaction classique de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique :

15



$G = O$  ou  $S$



$G = O$  ou  $S$

20

Les composés de type acétophénone, hydroxy-acétophénone (ou son analogue soufré), benzaldéhyde et hydroxy-benzaldéhyde (ou son analogue soufré) mis en œuvre dans cette réaction peuvent éventuellement être substitués sur les groupes phényles. Ces substituants sont plus particulièrement choisis parmi un atome d'halogène, un radical alkyle, un groupement thionitroso, et un radical alkyloxy ou alkylthio.  
25

Les conditions de mise en œuvre de cette réaction en milieu acide ou basique sont à la portée de l'homme du métier et peuvent varier dans une large mesure.

5 La mise en contact de ces deux composés est avantageusement réalisée de manière stœchiométrique. Elle est réalisée de préférence à une température ambiante (entre environ 18°C et 25°C) et à pression atmosphérique.

10 En milieu basique, la réaction est de préférence réalisée en présence d'une base forte, tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, comme l'hydroxyde de sodium, ou un alcoolate de métal alcalin tel que l'éthylate de sodium.

15 En milieu acide, la réaction est de préférence réalisée en présence d'un acide fort, tel que l'acide chlorhydrique.

15 La synthèse en milieu basique peut être avantageusement réalisée de la façon suivante :

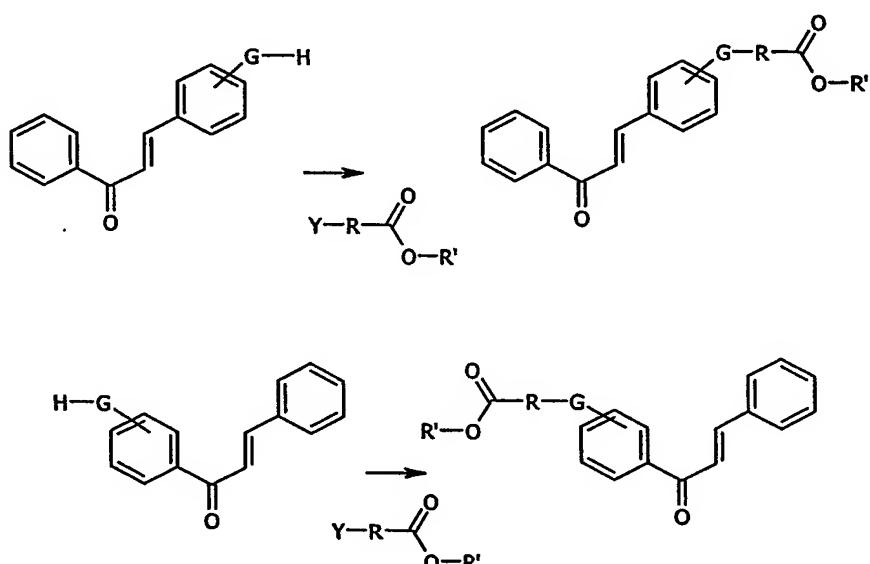
20 La cétone à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution hydroalcoolique d'hydroxyde de sodium à 20 équivalents-molaire. L'ensemble est agité pendant 6 à 48 heures et préférentiellement 16 à 20 heures à une température de 0 à 100°C et préférentiellement 18 à 25°C. Le milieu est ensuite acidifié (pour atteindre en particulier un pH d'environ 2), notamment avec de l'acide chlorhydrique.

25 L'hydroxy 1,3-diphénylprop-2-ène-1-one (ou son analogue soufré) attendue peut être obtenue par précipitation ou extraction solide/liquide après évaporation du milieu réactionnel. Elle peut être ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

30 La synthèse en milieu acide peut être avantageusement réalisée de la façon suivante :

La cétone à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est maintenu sous agitation à une température de 0 à 100°C et préférentiellement à une température de 18 à 25°C pendant 1 à 24 heures et préférentiellement 1 à 6 heures, de préférence à pression atmosphérique. Le solvant est éliminé notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice.

10 **Seconde étape : préparation de l'ester de tertiobutyle ou d'isopropyle**



15 **G** représentant un atome d'oxygène ou de soufre,  
**Y** représentant un atome d'halogène,  
**R** est un chaîne alkyle, de préférence de C1 à C6  
**R'** = tertiobutyle ou isopropyle

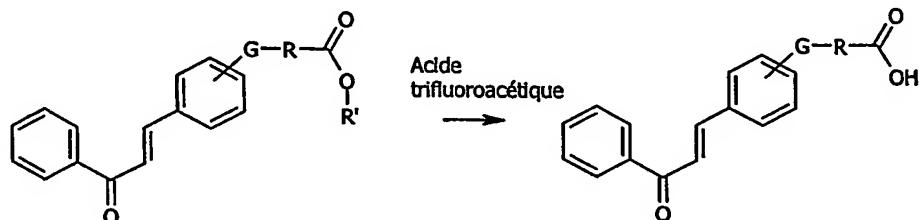
20 La réaction peut être réalisée de la façon suivante :

L'hydroxy 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one (ou l'analogue soufré) à 1 équivalent molaire est solubilisée dans un solvant, préférentiellement dans de l'acetonitrile ou de l'acétone. 1 à 10 équivalents et préférentiellement 4 à 6 équivalents de carbonate de potassium ou de césum sont ajoutés puis est ajouté le dérivé de type halogénoester de tertiobutyle ou d'isopropyle (1 à 20 équivalents molaires et

préférentiellement 4 à 8 équivalents molaires et encore plus préférentiellement 6 équivalents). L'ensemble est chauffé sous (vive) agitation à une température de 25 à 120°C et préférentiellement de 100°C pendant 1 à 24 heures et préférentiellement 10 à 14 heures et encore plus préférentiellement 10 heures, en général à pression atmosphérique. Le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. Le milieu réactionnel est éventuellement remis en réaction avec 3 à 6 équivalents-molaire de dérivé halogéné et 3 à 5 équivalents-molaire de carbonate de potassium ou de césium, cette opération pouvant être réitérée jusque disparition complète de la matière première.

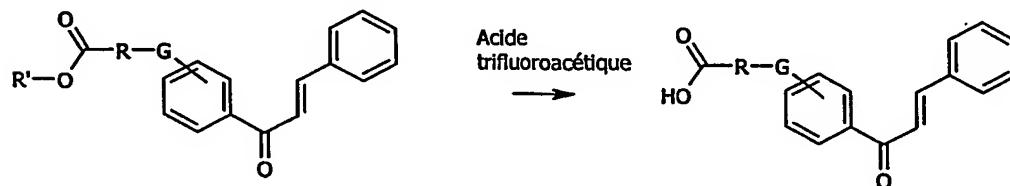
10 La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée par un groupement tertiobutyloxycarbonylalkyloxy, tertiobutyloxycarbonylalkylthio, isopropyloxycarbonylalkyloxy, ou isopropyloxycarbonylalkylthio, est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice.

15 **Troisième étape : préparation de l'acide à partir de l'ester tertiobutylique ou d'isopropyle :**



G et R sont tels que définis précédemment.

R' = tertiobutyle ou isopropyle



20

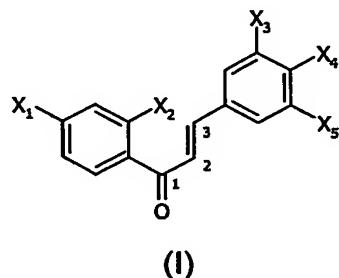
G et R sont tels que définis précédemment.

R' = tertiobutyle ou isopropyle

La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée par un groupement tertiobutyloxycarbonylalkyloxy, par un groupement tertiobutyloxycarbonylalkylthio, par un groupement isopropyloxycarbonylalkyloxy ou par un groupement

isopropyloxycarbonylalkylthio à 1 équivalent molaire est solubilisée dans un solvant, tel que du dichlorométhane. 1 à 20 équivalents et préférentiellement 8 à 12 équivalents d'acide et plus préférentiellement 10 équivalents d'acide, préférentiellement d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. L'ensemble est maintenu  
 5 sous vive agitation à une température de 0 à 100°C, préférentiellement de 18 à 25°C, pendant 1 à 24 heures et préférentiellement 8 à 14 heures et plus préférentiellement 12 heures, de préférence à pression atmosphérique. Le solvant est éliminé, notamment par évaporation sous pression réduite. La 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substituée par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio est purifiée, notamment par chromatographie sur gel de silice. La réaction est réalisée de préférence à pression atmosphérique.

10 Ce procédé peut avantageusement être mis en oeuvre pour la préparation des composés décrits dans la demande de brevet français n° FR 02 08571  
 15 déposée par la Demandante le 8 juillet 2002. Ces composés répondent à la formule générale :



20 dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1 ;

25 X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement alkyloxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio ;

X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3 ;

5 X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4 ;

X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5 ;

10 R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par une fonction acide carboxylique ;

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre ;

15 avec un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, dans laquelle R est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

20 Ce procédé de synthèse permet avantageusement de préparer les composés de la formule générale (I) dans laquelle aucun des groupements X1, X2, X3 et X4 n'est un groupement hydroxy ou thiol.

25 De manière préférentielle, ce procédé permet de préparer les composés de formule générale (I) pour lesquels au moins un des groupements R3, R4 et R5 représente un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

De manière préférentielle, R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

30 De manière préférentielle, R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique et X3 et X5 sont des alkyles non substitués.

De manière plus préférentielle, X4 est un groupement carboxydiméthylméthyoxy ou carboxydiméthylméthylthio.

5 De manière préférentielle, G4 est un atome d'oxygène et R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique

De manière préférentielle, G4 est un atome d'oxygène et R4 est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique et X3 et X5 sont des alkyles non substitués.

10

De manière plus préférentielle, X4 est un groupement carboxydiméthylméthyoxy.

15

De manière plus préférentielle, X4 est un groupement carboxydiméthylméthylthio.

Les dérivés de formule générale (I) tels que décrits ci-dessus peuvent adopter la conformation cis ou trans.

20

De manière avantageuse, X3, X4 et X5 ne sont pas des atomes d'hydrogène.

25

Selon la présente invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, halogéné ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*obutyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ou C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> sont particulièrement préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont tout particulièrement préférés.

30

Le terme thionitroso fait référence à un groupement nitroso lié au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre.

Le terme halogène représente un atome de chlore ou un atome de brome ou un atome d'iode ou un atome de fluor.

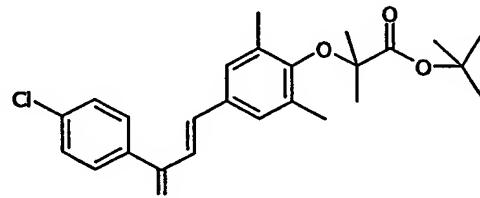
5 Le terme alkyloxy fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

10 Le terme alkylthio fait référence à une chaîne alkyle liée au cycle aromatique par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée.

Les composés ou produits intermédiaires (esters) préférentiellement obtenus par le procédé selon l'invention sont indiqués ci-dessous avec les formules qui leur sont associées :

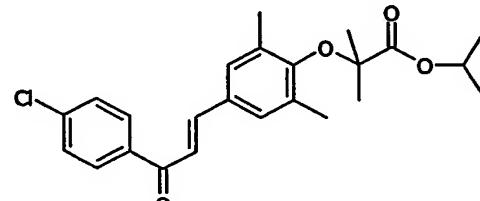
15

le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one

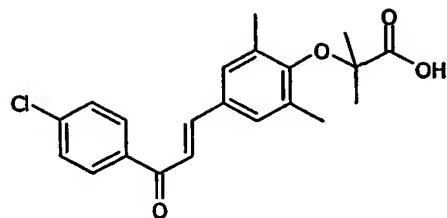


20

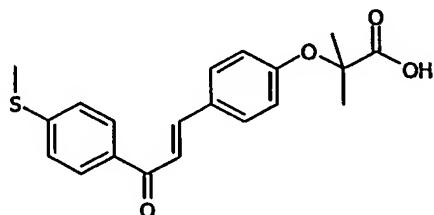
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropoxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one



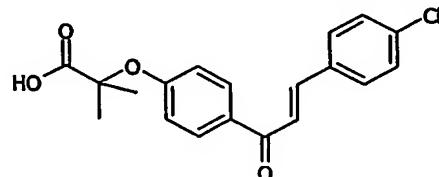
le 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one



le 1-[4-méthylthiophényle]-3-[4-carboxydiméthylméthyoxyphényle]prop-2-èn-1-one

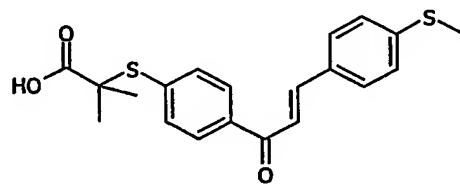


le 1-[4-carboxydiméthylméthyoxyphényle]-3-[4-chlorophényle]prop-2-èn-1-one

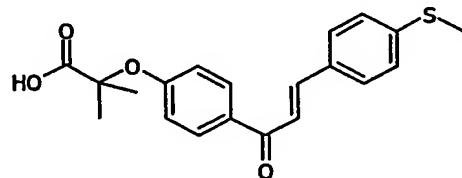


5

le 1-[4-carboxydiméthylméthyoxyphényle]-3-[4-méthylthiophényle]prop-2-èn-1-one

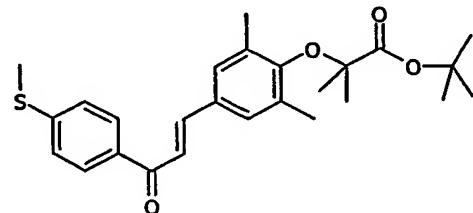


le 1-[4-carboxydiméthylméthyoxyphényle]-3-[4-méthylthiophényle]prop-2-èn-1-one

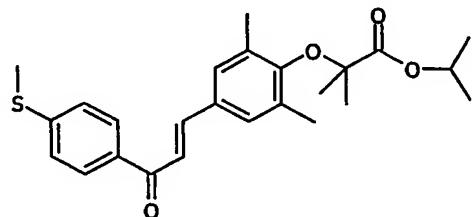


10

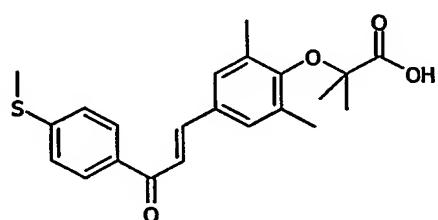
le 1-[4-méthylthiophényle]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényle]prop-2-èn-1-one



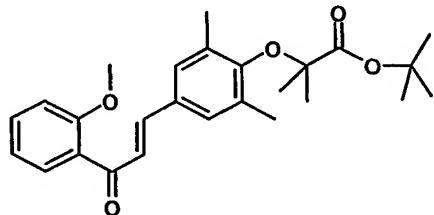
le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-isopropyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



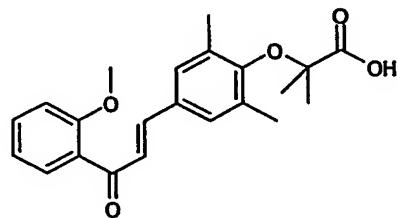
5 le 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



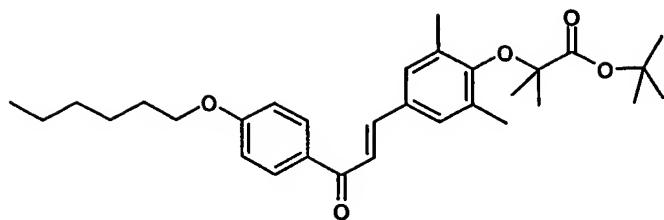
le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



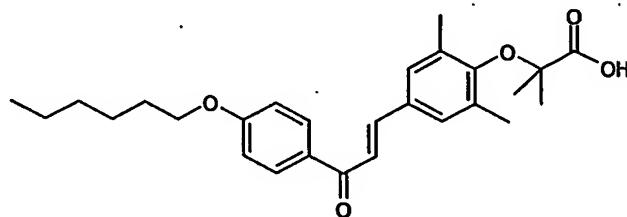
10 le 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



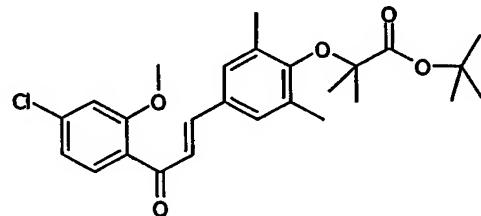
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one



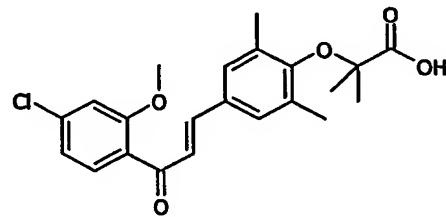
le 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-ène-1-one



5 le 1-[2-méthyoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-ène-1-one

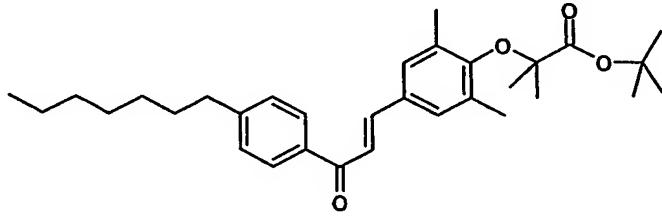


le 1-[2-méthyoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-ène-1-one

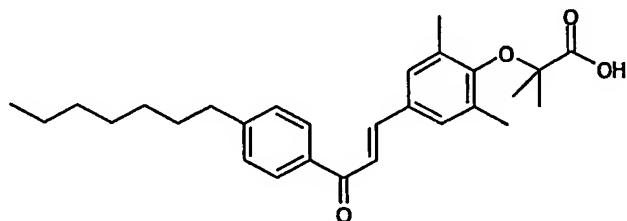


10

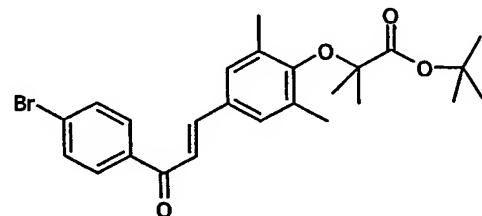
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-ène-1-one



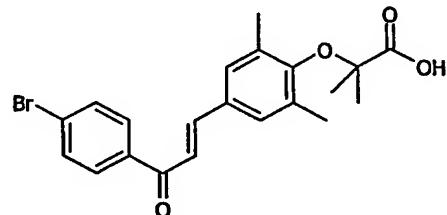
le 1-[4-heptylphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-ène-1-one



le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-ène-1-one



le 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-ène-1-one



10

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

15

20

## EXEMPLES

### 1/Description des méthodes générales de synthèse :

#### 5    Méthode générale 1 :

Synthèse des hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones :

L'hydroxy-acétophénone (ou son analogue soufré) à 1 équivalent-molaire et l'aldéhyde à 1 équivalent-molaire, ou l'hydroxy-benzaldéhyde (ou son analogue soufré) à 1 équivalent-molaire et la cétone à 1 équivalent-molaire, sont solubilisés dans une solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique gazeux. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 1 à 6h puis le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-one est purifiée par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

15

#### Méthode générale 2 :

Alkylation des hydroxy-1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones :

L'hydroxy-1,3-diphénylprop-1-one (ou son analogue soufré) à 1 équivalent-molaire est solubilisée dans l'acétonitrile et le dérivé halogéné 3 à 6 équivalents-molaire puis le carbonate de potassium 3 à 5 équivalents-molaire sont ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu environ 10 heures sous vive agitation à reflux. Les sels sont éliminés par filtration.

Le milieu réactionnel est éventuellement remis en réaction avec 3 à 6 équivalents-molaire de dérivé halogéné et 3 à 5 équivalents-molaire de carbonate de potassium. Cette opération peut être réitérée jusqu'à complète disparition de la matière première.

Le solvant et l'excès de réactif sont éliminés par évaporation sous pression réduite, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

30    Méthode générale 3 :

Acidolyse d'esters tertiobutyliques de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-ones par l'acide trifluoroacétique :

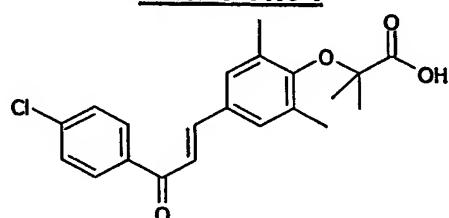
L'ester tertiobutylique de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one à 1 équivalent-molaire est solubilisé dans du dichlorométhane, l'acide trifluoroacétique à 10 équivalents-molaire est additionné, l'ensemble est maintenu 12 heures sous agitation à température ambiante. Le produit formé est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

5

2/ Exemples :

10

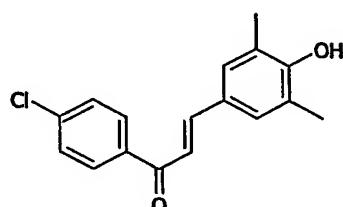
Exemple 1 : synthèse de la  
1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-  
2-èn-1-one :



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 56%.

15

Synthèse du précurseur chimique :



**1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 1)**

20

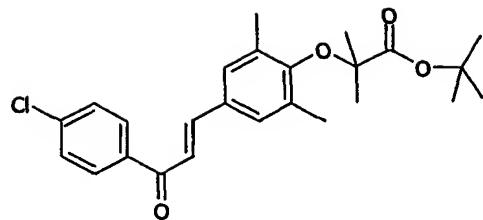
Ce composé a été synthétisé à partir de 4-chloroacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5). Rendement : 91%

RM N 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2.30(s, 6H), 7.32(s, 2H), 7.34(d, J = 15.25Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.86Hz, 2H), 7.75(d, J = 15.26, 1H), 7.97(d, J = 8.86Hz, 2H).

25

Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

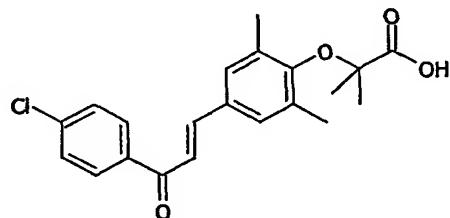


**1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 2)**

5 Ce composé a été synthétisé à partir du 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 1) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.  
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 70 %

10

**Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :**



**1-[4-chlorophényl]**

15 -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
(Composé 3).

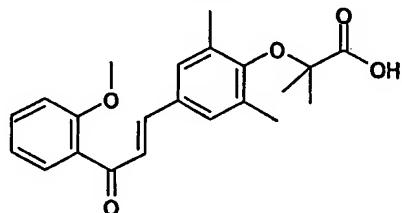
20 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one (composé 2) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 88%

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d, J = 15,5 Hz, 1H), 8.17(d, 2H), 12.96(s, 1H)

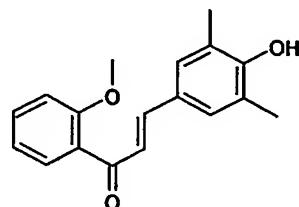
25 SM(Maldi-Tof) : 373.3(M+1)

Exemple 2 : synthèse du  
1-[2-méthoxy]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one :



- 5 Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 20%.

Synthèse du précurseur chimique :



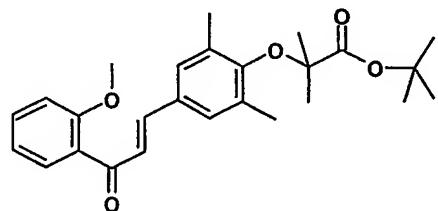
- 10 1-[2-méthoxyphényl]  
-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 4)

Ce composé a été synthétisé à partir de 2-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 66%

RMN 1H CDCl<sub>3</sub> δ ppm : 2,27(s, 6H), 3,87(s, 3H), 6,97-7,05(m, 2H), 7,19(d, 1H, J = 15,96 Hz), 7,22(s, 2H), 7,44(m, 1H), 7,51(d, 1H, J = 15,48 Hz), 7,56 (dd, 1H, J = 1,86 Hz, J = 7,5 Hz)

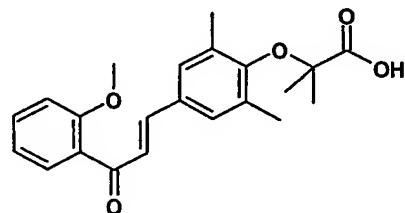
Synthèse de l'ester de tertiobutyle :



**1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-  
tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 5)**

5 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 4) et de bromoisobutyrate de  
tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.  
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 41%

10 Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



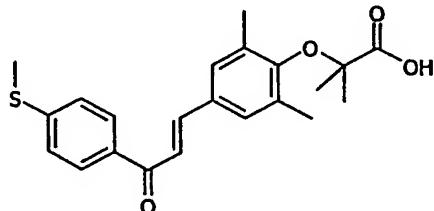
15 1-[2-méthoxyphényl]-  
-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 6)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthoxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 5) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

20 Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 70%

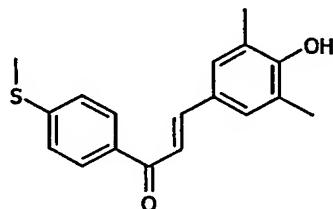
RMN 1H DMSO δ ppm : 1.38(s, 6H), 2.19(s, 6H), 3.93(s, 3H), 7.05(m, 1H), 7.20(d, J = 8.31Hz, 1H), 7.25(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.37(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.39(s, 2H), 7.46(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 12.93(s, 1H)

SM(ES-MS) : 367.1(M-1)

Exemple 3 :Synthèse de la 1-[4-méthylthiophényl]-  
-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one :

5

Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 49%.

Synthèse du précurseur chimique :

10

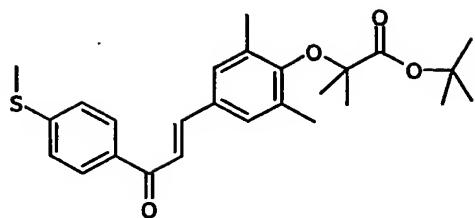
1-[4-méthylthiophényl]-  
-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 7)

Ce composé a été synthétisé à partir de 4-méthylthioacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20). Rendement : 86%

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.22(s, 6H), 2.54(s, 3H), 7.36(d, J = 8.20Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.62(d, J = 15.7Hz, 1H), 7.74(d, J = 15.7Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.20Hz, 2H), 8.92(s, 1H)

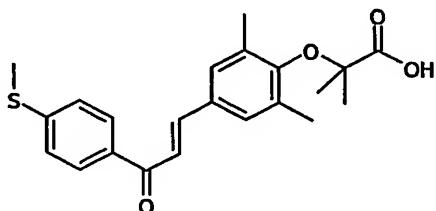
Synthèse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 8)

- 5 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 7) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle :
- 10 La 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one est solubilisée dans l'acétonitrile puis le carbonate de potassium à 3 équivalents-molaire et le bromoisobutyrate de tertiobutyle à 3 équivalents-molaire sont ajoutés. L'ensemble est maintenu sous agitation à 80°C pendant 12h00, puis est ramené à température ambiante. Les sels sont éliminés par filtration. 3 équivalents-molaire de carbonate de potassium et 3 équivalents-molaire de bromoisobutyrate de tertiobutyle sont ajoutés. L'ensemble est remis en réaction pendant 12 h00 puis est ramené à température ambiante. Les sels sont éliminés par filtration. 3 équivalents-molaire de carbonate de potassium et 3 équivalents-molaire de bromoisobutyrate de tertiobutyle sont ajoutés. L'ensemble est maintenu sous agitation à 80°C pendant 12h00. Les sels sont éliminés par filtration, le solvants sont éliminés par évaporation sous pression réduite.
- 15 Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 74%

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



- 25 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 9)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-méthylthiophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 8) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

5 Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) Rendement : 81%

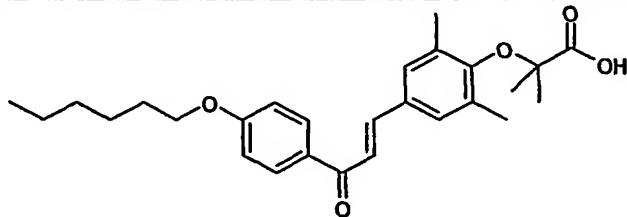
RMN 1H DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 2.57(s, 3H), 7.40(d, J = 8.55Hz, 2H), 7.57(s, 2H), 7.62(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.83(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.55Hz, 2H), 12.97(s, 1H)

10 SM(ES-MS) : 383.3(M-1)

#### Exemple 4 :

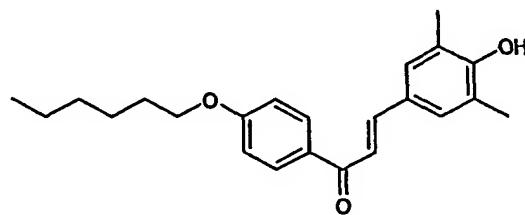
#### Synthèse de la 1-[4-hexyloxyphényl]

#### -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one :



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 24%.

20 Synthèse du précurseur chimique :



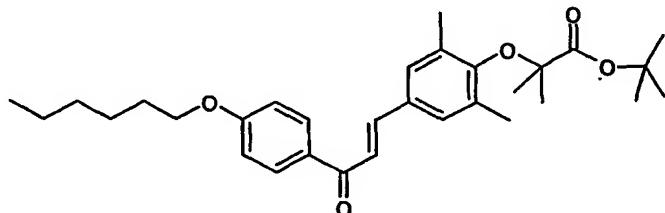
1-[4-hexyloxyphényl]

-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 10)

25 Ce composé a été synthétisé à partir de 4-hexyloxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite. Le produit cristallise en fin de réaction, il est essoré. Rendement : 63%

RM N 1H DMSO  $\delta$  ppm : 0.88(m, 3H), 1.28-1.43(m, 6H), 1.72(m, 2H), 2.21(s, 6H), 4.05(t, J = 6.42Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.43Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.57(d, J = 15.24Hz, 1H), 7.72(d, J = 15.24Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.43Hz, 2H), 8.89(s, 1H)

5 Synthèse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-hexyloxyphényl]

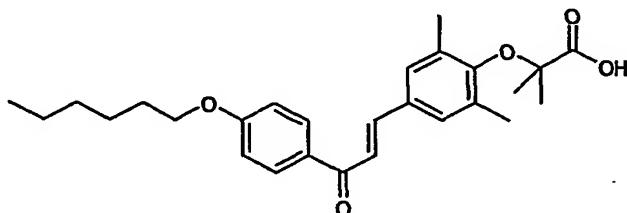
-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutoxy carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-én-1-one (Composé 11)

10

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-én-1-one (Composé 10) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 15 95/5). Rendement : 75%

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-hexyloxyphényl]

20 -3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-én-1-one  
(Composé 12)

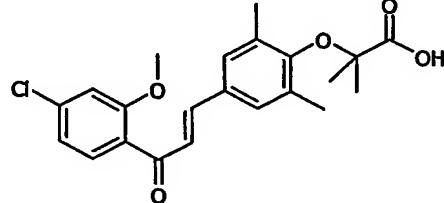
Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-hexyloxyphényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutoxy carbonyldiméthylméthoxyphényl]prop-2-én-1-one (Composé 11) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

Purification par recristallisation dans le méthanol. Rendement : 51%

RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 0.88(t, J = 6.33Hz, 3H), 1.30(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.44(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.22(s, 6H), 4.06(t, J = 6.30Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.58(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.61Hz, 2H)

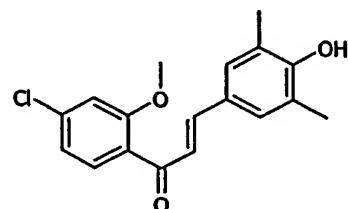
5 SM(ES-MS) : 437.2(M-1)

10 **Exemple 5 :**  
**Synthèse de la 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-**  
**-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de 22%.

15 **Synthèse du précurseur chimique :**

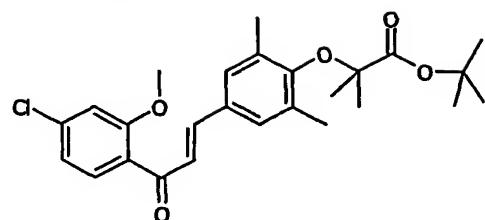


1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]  
-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 13)

20 Ce composé a été synthétisé à partir de 4-chloro-2-méthoxyacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15). Rendement : 72%

25 RMN 1H DMSO  $\delta$  ppm : 2.21(s, 6H), 3.90(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.23(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.29(d, J = 1.80Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

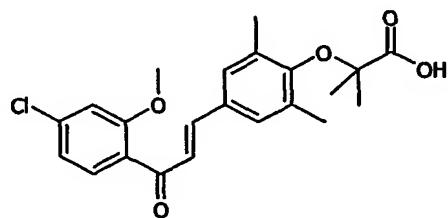
Synthèse de l'ester de tertiobutyle :

1-[2-méthyoxy-4-chlorophényl]

- 5 -3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one  
 (Composé 14)

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthyoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 13) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 43%

15 Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :

1-[2-méthyoxy-4-chlorophényl]

- 3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 15)

20

Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[2-méthoxy-4-chlorophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyoxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 14) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

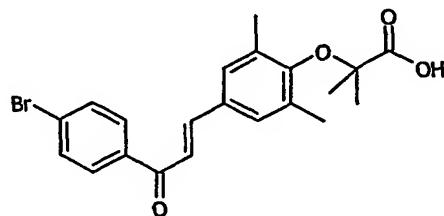
Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 70%

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.38(s, 6H), 2.19(s, 6H), 3.89(s, 3H), 7.12(dd, J = 7.98, J = 1.71Hz, 1H), 7.23(d, J = 15.56Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.71Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

SM(ES-MS) : 401.2(M-1)

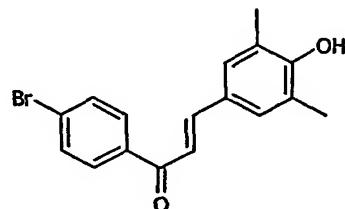
5

**Exemple 6 : synthèse de la 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthoxyphényl]prop-2-èn-1-one**



Le procédé permet la préparation de ce composé avec un rendement global de  
10 21%.

**Synthèse du précurseur chimique :**



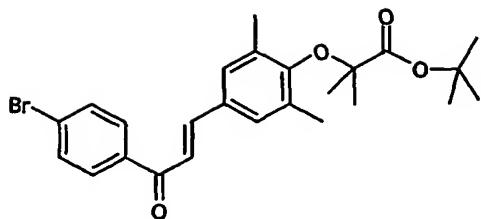
1-[4-bromophényle]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényle]prop-2-èn-1-one  
(Composé 16)

Ce composé a été synthétisé à partir de 4-bromoacétophénone et de 3,5-diméthyl-4-hydroxybenzaldéhyde selon la méthode générale 1 précédemment décrite.

Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 37%

20 RMN 1H DMSO δ ppm : 2.30(s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.56-7.66(m, 3H), 7.75(d, J = 15.27Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.70Hz, 2H), 9.82(s, 1H)

**Synthèse de l'ester de tertiobutyle :**

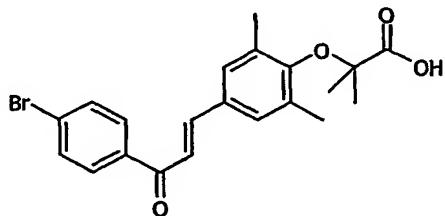


1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 17)

- 5 Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-hydroxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 16) et de bromoisobutyrate de tertiobutyle selon la méthode générale 2 précédemment décrite.  
Purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10). Rendement : 75%

10

Acidolyse de l'ester de tertiobutyle :



1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-carboxydiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 18)

15

- Ce composé a été synthétisé à partir de 1-[4-bromophényl]-3-[3,5-diméthyl-4-tertiobutyloxycarbonyldiméthylméthyloxyphényl]prop-2-èn-1-one (Composé 17) selon la méthode générale 3 précédemment décrite.

20

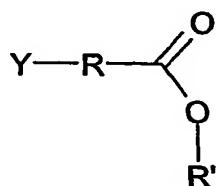
- Purification par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2). Rendement : 38 %

RMN 1H DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.65 (d, J = 15.39Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.19Hz, 2H), 13.01 (s, 1H)  
SM(ES-MS) : 417.2(M-1)

25

## REVENDICATIONS

- 5        1- Procédé de préparation de dérivés de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitués par un groupement carboxyalkyloxy ou carboxyalkylthio, comprenant les étapes suivantes :
- (i)      une mise en contact d'au moins un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué sur un des deux groupes phényle par un groupement hydroxyle ou thiol avec au moins un composé halogéné de formule générale (II) :
- 10        10



dans laquelle Y représente un atome d'halogène, R est une chaîne alkyle de C1-C24 et R' est un groupement protecteur acido-sensible de l'acide carboxylique;

- (ii)      acidolyse de l'ester obtenu à l'étape (i).

15

- 2- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le groupement protecteur de l'acide carboxylique du composé de formule (II) est choisi parmi les groupements acido-sensibles de type alkyles de C1 à C5 substitués au niveau de l'atome de carbone lié à la fonction carboxylique par un ou deux groupements alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.
- 20

- 3- Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le groupement protecteur de l'acide carboxylique du composé de formule (II) est choisi parmi les groupements tertiobutyle et isopropyle.

25

- 4- Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le groupement R est une chaîne alkyle de C1-C10, éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux hydrocarbonés, saturés, linéaires ou cycliques ayant de 1 à 12 atomes de carbone.

30

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée à une température comprise entre 25 et 120°C et plus préférentiellement entre 80 et 120°C.

5 6- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée en présence d'un catalyseur.

10 7- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est réalisée en présence du carbonate de potassium ou de césium, à titre de catalyseur.

15 8- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (i) est reproduite en ajoutant plusieurs fois du composé halogéné de formule générale (II) et si nécessaire du catalyseur.

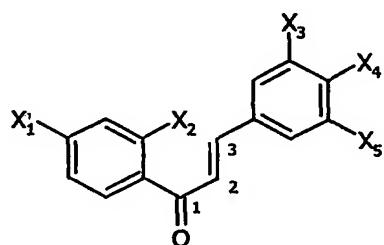
15 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement hydroxyle ou thiol utilisé dans le cadre de l'étape (i) est obtenu par une réaction de Claisen Schmidt en milieu acide ou basique d'un composé de type acétophénone avec un dérivé thio- ou hydroxy-benzaldéhyde, ou d'un dérivé de thio- ou hydroxy-acétophénone avec un dérivé de type benzaldéhyde.

20 25 10- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (ii) d'acidolyse est réalisée en mettant en contact un dérivé de 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one substitué par un groupement alkyloxycarbonylalkyloxy ou alkyloxycarbonylalkylthio avec de l'acide trifluoroacétique.

30 11- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité d'acide trifluoroacétique utilisée lors de l'étape (ii) est de 1 à 20 équivalents, et préférentiellement de 8 à 12 équivalents.

12- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape (ii) est réalisée à une température de 0 à 100°C et plus préférentiellement de 18 à 25°C.

5       13- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit préparé répond à la formule générale suivante :



10     dans laquelle :

X1 représente un halogène ou un groupement -R1 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G1-R1 ;

15     X2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement thionitroso ou un groupement alkyloxy ou un groupement alkylcarbonyloxy ou un groupement alkylthio ou un groupement alkylcarbonylthio ;

20     X3 représente un groupement -R3 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G3-R3 ;

X4 représente un halogène ou un groupement thionitroso ou un groupement -R4 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G4-R4 ;

25     X5 représente un groupement -R5 ou un groupement répondant à la formule suivante : -G5-R5 ;

R1, R3, R4, R5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non par une fonction acide carboxylique ;

G1, G3, G4, G5, identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 5      avec un des groupements X1, X3, X4 ou X5 répondant à la formule -G-R, dans laquelle R est un radical alkyle portant une fonction acide carboxylique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001797

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07C67/31 C07C51/09 C07C319/14 C07C323/52 C07C69/712  
C07C59/88

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SZAJDA M ET AL: "New alkoxycarbonylalkyloxychalcones and their alpha, beta-dibromo derivatives of potential antimicrobial activity" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 44, no. 3, March 1989 (1989-03), pages 190-191, XP002271328 ISSN: 0031-7144 schéma situé dans la colonne de gauche, 1ère réaction correspondant à la formation des composés 1 à 6; partie expérimentale, paragraphe 3.1; étape (i) du procédé	1-12
Y	DATABASE CAPLUS 12 May 1984 (1984-05-12), XP002271330 Database accession no. 1968:426935 abstract	1-12
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the Invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

9 November 2004

Date of mailing of the International search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/001797

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>&amp; PALANOWSKI RYSZARD ET AL: "SYNTHESIS OF POTENTIAL VASOACTIVE COMPOUNDS. I. PHENYLACRYLOPHENONE DERIVATIVES" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 24, no. 6, 1967, pages 567-574, réaction (I) et bromoéthyl acétate en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour obtenir l'ester (II); (I) obtenu à partir de dérivés d'acétophénone et aldéhyde; étape (i) du procédé</p> <p>-----</p> <p>Y DATABASE CAPLUS 12 May 1984 (1984-05-12), XP002271332 Database accession no. 1984:51185 abstract</p> <p>&amp; SAFAK O CIHAT ET AL: "CHALCONES. II. SYNTHESIS OF SOME CHALCONE DERIVATIVES AND THEIR ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST CANDIDA ALBICANS" FABAD FARMASOTIK BILIMLER DERGISI, vol. 8, no. 2, 1983, pages 80-88, réaction entre hydroxychalcone et bromopropionate pour obtenir l'ester correspondant, étape (i) du procédé</p> <p>-----</p>	
Y	<p>DATABASE CAPLUS 19 February 1994 (1994-02-19), XP002271333 Database accession no. 1994:77943 abstract</p> <p>&amp; JP 05 255655 A (KANEBO) 5 October 1993 (1993-10-05) imprimé correspond au résultat STN ,</p> <p>-----</p>	1-12
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0141, no. 26 (C-0699), 9 March 1990 (1990-03-09)</p> <p>&amp; JP 02 003670 A (NIPPON OIL &amp; FATS CO LTD), 9 January 1990 (1990-01-09) préparation des alkylthiochalcones par réaction à partir des dérivés aldéhyde et acétophénone correspondants.</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	1-12
Y	<p>GB 1 469 845 A (HOECHST AG) 6 April 1977 (1977-04-06) page 1, line 91 - page 2, line 1 page 3, line 125 - page 4, line 1</p> <p>-----</p>	1-12
Y	<p>US 4 656 305 A (MAILE GRAHAM K ET AL) 7 April 1987 (1987-04-07) column 2, line 56 - column 3, line 41; examples</p> <p>-----</p>	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
JP 5255655	A 05-10-1993	NONE			
JP 02003670	A 09-01-1990	NONE			
GB 1469845	A 06-04-1977	DE	2359621 A1		05-06-1975
		BE	822845 A1		02-06-1975
		CA	1028446 A1		21-03-1978
		FR	2253530 A1		04-07-1975
		JP	1148368 C		26-05-1983
		JP	50087185 A		14-07-1975
		JP	57039245 B		20-08-1982
		NL	7415340 A ,B,		03-06-1975
		US	4150238 A		17-04-1979
US 4656305	A 07-04-1987	DE	3537207 A1		30-04-1986
		FR	2572070 A1		25-04-1986
		GB	2165841 A ,B		23-04-1986
		IT	1185828 B		18-11-1987
		JP	61100547 A		19-05-1986
		US	RE33109 E		07-11-1989

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001797

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C67/31 C07C51/09 C07C319/14 C07C323/52 C07C69/712  
C07C59/88

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>SZAJDA M ET AL: "New alkoxy carbonylalkyloxy chalcones and their alpha, beta-dibromo derivatives of potential antimicrobial activity" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 44, no. 3, mars 1989 (1989-03), pages 190-191, XP002271328 ISSN: 0031-7144 schéma situé dans la colonne de gauche, 1ère réaction correspondant à la formation des composés 1 à 6; partie expérimentale, paragraphe 3.1; étape (i) du procédé</p>	1-12
Y	<p>DATABASE CAPLUS 12 mai 1984 (1984-05-12), XP002271330 Database accession no. 1968:426935 abrégé</p>	1-12 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 novembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22/11/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seelmann, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001797

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
	& PALANOWSKI RYSZARD ET AL: "SYNTHESIS OF POTENTIAL VASOACTIVE COMPOUNDS. I. PHENYLACRYLOPHENONE DERIVATIVES" ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 24, no. 6, 1967, pages 567-574, réaction (I) et bromoéthyl acétate en présence de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> pour obtenir l'ester (II); (I) obtenu à partir de dérivés d'acétophénone et aldéhyde; étape (i) du procédé	
Y	DATABASE CAPLUS 12 mai 1984 (1984-05-12), XP002271332 Database accession no. 1984:51185 abrégé & SAFAK O CIHAT ET AL: "CHALCONES. II. SYNTHESIS OF SOME CHALCONE DERIVATIVES AND THEIR ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST CANDIDA ALBICANS" FABAD FARMASOTIK BILIMLER DERGISI, vol. 8, no. 2, 1983, pages 80-88, réaction entre hydroxychalcone et bromopropionate pour obtenir l'ester correspondant, étape (i) du procédé	1-12
Y	DATABASE CAPLUS 19 février 1994 (1994-02-19), XP002271333 Database accession no. 1994:77943 abrégé & JP 05 255655 A (KANEBO) 5 octobre 1993 (1993-10-05) imprimé correspond au résultat STN ,	1-12
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0141, no. 26 (C-0699), 9 mars 1990 (1990-03-09) & JP 02 003670 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD), 9 janvier 1990 (1990-01-09) préparation des alkylthiochalcones par réaction à partir des dérivés aldéhyde et acétophénone correspondants. abrégé	1-12
Y	GB 1 469 845 A (HOECHST AG) 6 avril 1977 (1977-04-06) page 1, ligne 91 - page 2, ligne 1 page 3, ligne 125 - page 4, ligne 1	1-12
Y	US 4 656 305 A (MAILE GRAHAM K ET AL) 7 avril 1987 (1987-04-07) colonne 2, ligne 56 - colonne 3, ligne 41; exemples	1-12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001797

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
JP 5255655	A	05-10-1993	AUCUN		
JP 02003670	A	09-01-1990	AUCUN		
GB 1469845	A	06-04-1977	DE BE CA FR JP JP JP NL US	2359621 A1 822845 A1 1028446 A1 2253530 A1 1148368 C 50087185 A 57039245 B 7415340 A ,B, 4150238 A	05-06-1975 02-06-1975 21-03-1978 04-07-1975 26-05-1983 14-07-1975 20-08-1982 03-06-1975 17-04-1979
US 4656305	A	07-04-1987	DE FR GB IT JP US	3537207 A1 2572070 A1 2165841 A ,B 1185828 B 61100547 A RE33109 E	30-04-1986 25-04-1986 23-04-1986 18-11-1987 19-05-1986 07-11-1989